

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 453**

51 Int. Cl.:

A61K 38/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2009 PCT/US2009/049374**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2010 WO10002972**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2009 E 09774422 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2318035**

54 Título: **Métodos y composiciones para el tratamiento de síntomas de trastornos neurológicos y de salud mental**

30 Prioridad:

01.07.2008 US 77463 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.11.2019

73 Titular/es:

**CUREMARK, LLC (100.0%)
411 Theodore Fremd Ave., Suite 206
Rye, NY 10580, US**

72 Inventor/es:

FALLON, JOAN, M.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 732 453 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones para el tratamiento de síntomas de trastornos neurológicos y de salud mental

Campo técnico

- 5 Esta divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende una o más enzimas digestivas, tales como enzimas pancreáticas, para uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y trastorno bipolar. Se divulga además un método para realizar esta. La divulgación se refiere además al uso de un nivel de quimotripsina fecal de una persona como un indicador, por ejemplo, un marcador biológico, en cuanto a si estos trastornos pueden presentarse en una persona o si la persona tiene una propensión a desarrollar el trastorno.
- 10 Antecedentes
- Las disautonomías pueden dar como resultado síntomas en los que una o más áreas del organismo se inervan mediante el sistema nervioso autónomo. Mientras que algunas disautonomías se conocen bien, otras condiciones deben determinarse todavía como una disautonomía.
- 15 Síntomas de disautonomías conocidas incluyen: palpitaciones, dolor de pecho, taquicardia, fatiga excesiva, fluctuaciones severas de presión arterial, exudación excesiva, desmayo, intolerancia al ejercicio, dificultad para respirar, alteraciones visuales, incluyendo visión borrosa, visión en túnel y visión doble, migrañas, mareos, insomnio, problemas gastrointestinales, incluyendo diarrea, y constipación, heces sanguinolentas, desmayo/casi desmayo, micción frecuente, convulsiones, y deterioro cognitivo. De manera secundaria, otros síntomas tales como depresión, distimia, tendencias obsesivo-compulsivas y dificultad con ambulación y otros síntomas pueden formar parte además del cuadro disautonómico.
- 20 Condiciones tales como disautonomía familiar (FD), también conocida como síndrome de Riles-Day, enfermedad de Parkinson, síndrome de Guillaine-Barre (GBS), deficiencia en dopamina b-hidroxilasa, falla del barorreflejo, neuroblastoma y otros tumores que afectan el sistema neuroendocrino. Deficiencia en L-aminoácido aromático descarboxilasa, deficiencia en tetrahidrobiopterina, síndrome de paraganglioma familiar, "síndrome de Shy-Drager"
- 25 que se denomina también como "atrofia multisistémica" o MSA, síncope neuralmente mediado, que se conoce también como síncope neurocardiogénico, insomnio familiar fatal (FFI), neuropatía diabética cardiovascular, neuropatía sensorial y autónoma hereditaria tipo III (HSAN III), enfermedad de Menke, estados de deficiencia de monoamina oxidasa y otros trastornos de metabolismo de dopamina, síndromes disautonómicos y trastornos del sistema cardiovascular, enfermedad de Chagas, falla autonómica diabética y falla autonómica pura, se conocen bien como condiciones que se asocian con o se deben principalmente a una disautonomía.
- 30 La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se caracteriza en el cerebro mediante masas anormales (placas amiloides) y paquetes de fibras enmarañadas (ovillos neurofibrilares) que se componen de proteínas mal colocadas. La edad es el factor de riesgo más importante para AD; el número de personas con la enfermedad se duplica cada 5 años más allá de los 65 años. Tres genes han sido descubiertos como causantes de AD de inicio temprano (familiar). Otras mutaciones genéticas que generan acumulación excesiva de proteína amiloide se asocian con AD relacionada con la edad (esporádica). Síntomas de AD incluyen pérdida de memoria, deterioro del lenguaje, capacidad deteriorada para manejar mentalmente información visual, falta de juicio, confusión, agitación, y cambios de estado de ánimo. De manera eventual, el AD destruye la cognición, personalidad, y la capacidad para funcionar. Los síntomas tempranos de AD, que incluyen olvido y pérdida de concentración, no se consideran frecuentemente debido a que parecen signos naturales de la vejez.
- 35 No existe cura para AD y ninguna manera de demorar la progresión de la enfermedad. Para algunas personas en las etapas iniciales o intermedias de AD, la medicación tal como tacrina (COGNEX®) puede aliviar algunos síntomas cognitivos. Donepezilo (ARICEPT®), rivastigmina (EXELON®), y galantamina (REMINYL®) pueden evitar que algunos síntomas empeoren durante un tiempo limitado. Un quinto medicamento, memantina (NAMENDA®), se aprobó recientemente para uso en los Estados Unidos. La combinación de memantina con otros medicamentos para AD puede resultar más efectiva con respecto a cualquier terapia única. Un ensayo clínico controlado demostró que pacientes que reciben donepezilo más memantina tuvieron mejor cognición y otras funciones con respecto a pacientes que recibieron solo donepezilo. Además, otros medicamentos pueden contribuir en el control de síntomas del comportamiento tales como falta de sueño, agitación, deambulación, ansiedad, y depresión.
- 45 Los síntomas de trastorno bipolar se caracterizan mediante un patrón alternativo de altos (manía) y bajos emocionales (depresión). La intensidad de signos y síntomas puede variar de leve a severa. Pueden existir incluso períodos donde la persona no parece afectada en absoluto. Los síntomas de trastorno bipolar reflejan un rango de estados de ánimo desde manía severa a hipomanía a depresión leve/moderada a depresión severa.
- Los signos y síntomas de la fase maníaca de trastorno bipolar pueden incluir:
- 50 Euforia,
- Optimismo extremo,

- Autoestima elevada,
- Falta de juicio,
- Habla rápida,
- 5 Pensamientos asiduos,
- Comportamiento agresivo,
- Agitación,
- Actividad física aumentada,
- Comportamiento riesgoso,
- 10 Gastos excesivos,
- Impulso aumentado para lograr o alcanzar objetivos,
- Impulso sexual aumentado,
- Necesidad de sueño reducida,
- Tendencia a distraerse rápidamente,
- 15 Incapacidad de concentración,
- Abuso de drogas.

Los signos y síntomas de la fase depresiva de trastorno bipolar pueden incluir:

- Tristeza,
- Desesperanza,
- 20 Pensamientos o comportamiento suicidas,
- Ansiedad,
- Culpa,
- Problemas de sueño,
- Problemas de apetito,
- 25 Fatiga, pérdida de interés en las actividades cotidianas,
- Problemas de concentración,
- Irritabilidad,
- Dolor crónico sin una causa conocida.

El trastorno bipolar se divide en dos subtipos principales, Bipolar I y Bipolar II.

- 30 Trastorno bipolar I: una persona ha experimentado al menos un episodio maníaco, con o sin episodios de depresión anteriores.

- 35 Trastorno bipolar II: Una persona ha experimentado al menos un episodio de depresión y al menos un episodio hipomaníaco. Un episodio hipomaníaco resulta similar a un episodio maníaco, pero mucho más breve, durando solo unos pocos días, y no es tan severo. Con hipomanía, la persona puede tener un estado de ánimo elevado, irritabilidad y algunos cambios en el funcionamiento de la persona, pero, de manera general, puede llevar adelante su rutina diaria normal y desempeño, y no requiere hospitalización. En el trastorno bipolar II, los períodos de depresión son normalmente mucho más largos con respecto a los períodos de hipomanía.

La ciclotimia es una forma leve de trastorno bipolar. La ciclotimia incluye cambios de estado de ánimo, pero los altibajos no son tan severos como aquellos del trastorno auténtico.

- 40 Algunas personas con trastorno bipolar tienen trastorno bipolar de ciclo rápido. Esto consiste en la ocurrencia de cuatro o más cambios de estado de ánimo en 12 meses. Estos cambios de estado de ánimo pueden ocurrir rápidamente,

algunas veces en solo horas. En trastorno bipolar de estados mezclados, los síntomas de tanto manía como depresión ocurren al mismo tiempo.

5 Episodios severos, ya sea de manía o depresión, pueden dar como resultado psicosis, o un aislamiento de la realidad. Los síntomas de psicosis pueden incluir escuchar o ver cosas que no existen (alucinaciones) y creencias falsas, pero fuertemente mantenidas (engaños).

No se conoce que origina el trastorno bipolar. Pero una variedad de factores bioquímicos, genéticos y ambientales parecen encontrarse involucrados en causar e impulsar episodios bipolares:

10 Bioquímicos. Alguna evidencia a partir de estudios de imágenes de alta tecnología indica que personas con trastornos bipolares tienen cambios físicos en sus cerebros. La importancia de estos cambios resulta todavía incierta, pero puede contribuir eventualmente a identificar causas. Los químicos cerebrales que ocurren naturalmente denominados neurotransmisores, que se encuentran ligados al estado de ánimo, pueden desempeñar también un rol. Desequilibrios hormonales son considerados también como un responsable.

15 Genes. Algunos estudios muestran que el trastorno bipolar es más común en personas cuyos miembros familiares biológicos presentan también la condición. Los investigadores están intentando encontrar genes que pueden encontrarse involucrados como causantes de trastorno bipolar. Algunos estudios demuestran también vínculos entre trastorno bipolar y esquizofrenia, señalando una causa genética compartida.

20 Ambiente. Se considera que el ambiente desempeña un rol causal de alguna manera. Algunos estudios de gemelos idénticos muestran que un gemelo tiene la condición mientras que el otro no la tiene – lo que significa que los genes por si solos no son responsables de trastorno bipolar. Las causas ambientales pueden incluir problemas con autoestima, pérdida significativa o alto estrés.

25 Se estima que alrededor del 1 por ciento de la población sufre de trastorno bipolar. Sin embargo, algunos investigadores sugieren que el trastorno bipolar ocurre en un espectro, y que muchas más personas pueden presentar otras formas del trastorno, impulsando su frecuencia a un alcance del 6 por ciento de la población. De manera adicional, algunas personas pueden no estar diagnosticadas debido a que no buscan tratamiento, ya que su condición se considera erróneamente como depresión o debido a que sus síntomas no coinciden con los criterios de diagnóstico actuales.

30 El trastorno bipolar I afecta alrededor del mismo número de hombres y mujeres, pero el bipolar II, la forma de ciclo rápido es más común en mujeres. En cualquier caso, el trastorno bipolar comienza normalmente entre los 15 y 30 años de edad.

Los factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar trastorno bipolar incluyen:

Tener otros miembros familiares biológicos con trastorno bipolar,

Períodos de alto estrés,

Abuso de drogas,

35 Cambios importantes en la vida, tal como la muerte de un ser querido.

Los medicamentos constituyen una parte vital del tratamiento bipolar. Debido a que los medicamentos para trastorno bipolar pueden generar efectos secundarios serios pero raros, las personas pueden ser reticentes en cuanto al consumo de medicamentos.

40 Las opciones de medicamentos incluyen estabilizadores de estado de ánimo, medicamentos anticonvulsivos, antidepresivos, y otros medicamentos.

45 Estabilizadores de estado de ánimo. Los estabilizadores de estado de ánimo son los medicamentos que se prescriben más comúnmente para trastorno bipolar. Estos medicamentos contribuyen a regular y estabilizar el estado de ánimo de manera tal que la persona no cambia entre depresión y manía. El litio (ESKALITH®, LITHOBID®) se ha usado ampliamente como un estabilizador de estado de ánimo y constituye, de manera general, la primera línea de tratamiento para episodios maníacos. Un médico puede recomendar que estabilizadores de estado de ánimo se deben tomar durante el resto de la vida de la persona para impedir y tratar episodios maníacos.

50 Medicamentos anticonvulsivos. Los medicamentos anticonvulsivos se usan para impedir cambios de estado de ánimo, especialmente en personas con trastorno bipolar de ciclo rápido. Estos medicamentos, tales como ácido valproico (DEPAKENE®), divalproex (DEPAKOTE®) y lamotrigina (LAMICTAL®), se usan ampliamente también como reguladores de estado de ánimo. Estos medicamentos se conocen también como anticonvulsivos.

Antidepresivos. El uso de antidepresivos en trastorno bipolar, a pesar de que fue común alguna vez, en la actualidad, presenta controversias. Los antidepresivos pueden no recomendarse en absoluto, lo que depende de la situación.

Existen datos limitados que indican que los antidepresivos resultan efectivos para trastorno bipolar, y en algunos casos, pueden impulsar episodios maníacos.

5 Otros medicamentos. Ciertos medicamentos antipsicóticos atípicos, tales como olanzapina (ZYPREXA®) y risperidona (RISPERDAL®), pueden ayudar a personas que no se beneficiar de medicamentos anticonvulsivos. Y medicamentos ansiolíticos, tales como benzodiazepina, pueden contribuir en la mejora del sueño. De manera adicional, un medicamento, quetiapina (SEROQUEL®), ha sido aprobado por la Administración de Productos Alimentarios y Farmacéuticos para tratar tanto los episodios maníacos como depresivos de trastorno bipolar.

10 Numerosas modificaciones se encuentran disponibles para tratar el trastorno bipolar. Un médico puede recomendar combinar ciertos medicamentos para efecto máximo.

15 Todos los medicamentos tienen efectos secundarios y posibles riesgos para la salud. Ciertos medicamentos antipsicóticos, por ejemplo, pueden aumentar el riesgo de diabetes, obesidad y presión arterial alta. Un médico debería monitorear a un paciente en cuanto a problemas de salud. Además, los medicamentos para estabilizar el estado de ánimo pueden dañar a un feto en desarrollo o bebé lactante. Las mujeres con trastorno bipolar que quieren quedar embarazadas o que se embarazan deben explorar sus opciones por completo con sus profesionales de la salud y los beneficios y riesgos de medicamentos.

Sumario

20 La presente invención proporciona una composición para uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y trastorno bipolar de acuerdo con la reivindicación 1. El presente inventor ha determinado que el tracto gastrointestinal de personas disautonómicas se encuentra deteriorado, y que los niveles adecuados de enzimas pancreáticas y/o sus precursores incluyendo los zimógenos e iones bicarbonato no se presentan en cantidades suficientes para permitir digestión adecuada. Mientras que el deterioro se vuelve relevante para la digestión de carbohidratos, grasas y proteínas, resulta ser el más específico y el más severo en cuanto a la digestión de proteínas. De acuerdo con esto, sin ánimos de apegarse a la teoría, el presente inventor considera que muchas, si no todas, las disautonomías tienen un componente GI, y que, de este modo, las disautonomías pueden tener actualmente su etiología en la disfunción gastrointestinal. Por ejemplo, con el síndrome de Guillaine-Barre, se postula que un patógeno GI es un factor causal en la formación de la disautonomía de Guillaine-Barre. De manera similar, el presente inventor ha descubierto que poblaciones de niños autistas sufren de perturbaciones GI y otras condiciones que son de naturaleza disautonómica. De manera general, estos descubrimientos representan un posible vínculo entre la etiología de autismo y disfunción autónómica. De este modo, el inventor considera que otras condiciones disautonómicas presentan también etiologías principalmente GI.

35 Los síntomas de condiciones disautonómicas, sin embargo, pueden tener diversas manifestaciones debido a la conformación genética de las personas que sufren de las condiciones. Diversas secuencias de genes en el código genético de la persona darán como resultado manifestación de ciertas enfermedades o síntomas que se expresan únicamente en cada persona. Por ejemplo, si déficits en el grupo de aminoácidos debido a digestión de proteína no adecuada y disfunción gastrointestinal se manifiestan de manera diferente en personas diferentes, un “estado de enfermedad” puede parecer diferente dependiendo de la conformación genética de la persona. La expresión neurológica puede ser todo lo que se ve en algunas personas, mientras que otras manifestaciones pueden demostrar un híbrido de disfunción gastrointestinal, así como también disfunciones neurológicas u otras.

40 De acuerdo con esto, sin ánimos de apegarse a la teoría, el presente inventor considera que ciertos trastornos neurológicos y de salud mental pueden tener un componente disautonómico y que la etiología de ciertos trastornos neurológicos y de salud mental puede relacionarse con disfunción gastrointestinal.

45 Un objetivo de la presente divulgación consiste en la provisión de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de Alzheimer o trastorno bipolar, en el que la composición comprende una o más enzimas digestivas. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se someten a encapsulación lipídica.

50 Incluso otro objetivo de la presente divulgación consiste en proporcionar métodos para realizar las composiciones farmacéuticas que se describen usando métodos tales como: compresión directa, microencapsulación, encapsulación lipídica, granulación húmeda u otros métodos incluyendo el uso de PROSOLV® (celulosa microcristalina silicificada), y otros excipientes y aditivos que se conocen para lograr microencapsulación, encapsulación lipídica, compresión directa, granulación húmeda o seca y otra tecnología adecuada.

Un objeto adicional de la presente divulgación consiste en proporcionar medios para entregar las composiciones farmacéuticas que pueden incluir el uso de disolución rápida (disuelve rápido), tiempo de liberación, u otros métodos de entrega que incluyen oral, inyección, parche, u otro método. Además, la entrega de las composiciones farmacéuticas puede ser en la forma de un comprimido, cápsula, gránulos, sobre, u otro método de entrega oral.

55 Un objetivo adicional de la divulgación consiste en demostrar el uso de nivel de quimotripsina fecal como un marcador biológico para la presencia de Alzheimer o trastorno bipolar, o la probabilidad de una persona para desarrollar estos trastornos neurológicos y de salud mental.

De acuerdo con esto, se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende enzimas digestivas para uso en el tratamiento de Alzheimer o trastorno bipolar de acuerdo con la reivindicación 1. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede someterse a encapsulación lipídica. En algunas realizaciones, la única o más proteasas comprenden quimotripsina y tripsina.

Las enzimas digestivas derivan, de manera independiente, de una fuente animal, una fuente microbiana, o una fuente vegetal, o se preparan sintéticamente. En algunas realizaciones, la fuente animal es un cerdo, por ejemplo: un páncreas de cerdo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos una amilasa, una mezcla de proteasas que comprende quimotripsina y tripsina, al menos una lipasa, y papaína. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además papaya. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende por dosis: amilasas de alrededor de 10.000 a alrededor de 60.000 U.S.P., proteasas de alrededor de 10.000 a alrededor de 70.000 U.S.P., lipasas de alrededor de 4.000 a alrededor de 30.000 U.S.P., quimotripsina de alrededor de 2 a alrededor de 5 mg, tripsina de alrededor de 60 a alrededor de 100 mg, papaína de alrededor de 3.000 a alrededor de 10.000 unidades de la U.S.P., y papaya de alrededor de 30 a alrededor de 60 mg.

La composición farmacéutica comprende al menos una proteasa y al menos una lipasa, en la que la proporción de proteasas totales con respecto a lipasas totales (en unidades de la U.S.P.) varía de alrededor de 1:1 a alrededor de 20:1. En algunas realizaciones, la proporción de proteasas con respecto a lipasas varía de alrededor de 4:1 a alrededor de 10:1.

En algunas realizaciones, el único o más síntomas de Alzheimer incluyen pérdida de memoria, deterioro del lenguaje, capacidad deteriorada para manejar mentalmente información visual, falta de juicio, confusión, agitación, y cambios de estado de ánimo.

En algunas realizaciones, el único o más síntomas de la fase maníaca de trastorno bipolar pueden incluir euforia, optimismo extremo, autoestima elevada, falta de juicio, habla rápida, pensamientos asiduos, comportamiento agresivo, agitación, actividad física aumentada, comportamiento riesgoso, gastos excesivos, impulso aumentado para lograr o alcanzar objetivos, impulso sexual aumentado, necesidad de sueño reducida, tendencia a distraerse rápidamente, incapacidad de concentración, y abuso de drogas.

En algunas realizaciones, el único o más síntomas de la fase depresiva de trastorno bipolar pueden incluir tristeza, desesperanza, pensamientos o comportamiento suicidas, ansiedad, culpa, problemas de sueño, problemas de apetito, fatiga, pérdida de interés en las actividades cotidianas, problemas de concentración, irritabilidad, dolor crónico sin una causa conocida.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una formulación de dosis que se selecciona a partir del grupo que consiste de: pastillas, comprimidos, cápsulas, microcápsulas, minicápsulas, cápsulas de liberación prolongada, minicomprimidos, gránulos, y una combinación de estos.

Se proporciona además un método de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende: obtener una muestra fecal del paciente, determinar un nivel de quimotripsina presente en la muestra fecal, en algunos casos en el que la determinación se realiza a 30 °C, y diagnosticar al paciente en cuanto a si presenta Alzheimer o trastorno bipolar, si el nivel de quimotripsina fecal que se determinó es de 8,4 U/gramo o menos y el paciente exhibe al menos un síntoma asociado con Alzheimer o trastorno bipolar, respectivamente.

En algunas realizaciones, el nivel de quimotripsina fecal se encuentra entre 8,4 y 4,2 U/gramo. En algunas realizaciones, el nivel de quimotripsina fecal es menor que 4,2 U/gramo. En algunas realizaciones, el nivel de quimotripsina presente en la muestra fetal se determina usando un método de espectrofotometría enzimática. Una composición farmacéutica que comprende una o más enzimas digestivas puede usarse en el tratamiento de un paciente si el paciente se diagnostica en cuanto a que presenta Alzheimer o trastorno bipolar, de acuerdo con la reivindicación 11. En algunas realizaciones, el método comprende además determinar si la administración de la composición farmacéutica reduce uno o más síntomas que se asocian con uno de estos trastornos neurológicos o de salud mental.

Se divulga además un método para identificar un paciente en cuanto a que resulta probable que se beneficie de la administración de una composición farmacéutica que comprende una o más enzimas digestivas que comprende: obtener una muestra fecal del paciente, determinar un nivel de quimotripsina presente en la muestra fecal, en algunos casos en el que la determinación se realiza a 30 °C, e identificar al paciente en cuanto a que resulta probable que se beneficie de la administración de una composición farmacéutica si el nivel de quimotripsina fecal que se determinó es de 8,4 U/gramo o menos y el paciente se diagnostica con un trastorno neurológico o de salud mental, tal como Alzheimer o trastorno bipolar. En algunas realizaciones, el método comprende además determinar si el paciente exhibe uno o más síntomas de uno de estos trastornos neurológicos o de salud mental. En algunas realizaciones, el beneficio comprende una reducción o mejora de uno o más síntomas que se asocian con el trastorno neurológico o de salud mental.

5 La composición farmacéutica comprende enzimas digestivas que comprenden al menos una lipasa y al menos una proteasa, y en la que la proporción de proteasas totales con respecto a lipasas totales (en unidades de la U.S.P.) varía de alrededor de 1:1 a alrededor de 20:1. En algunas realizaciones, la proporción de proteasas totales con respecto a lipasas totales varía de alrededor de 4:1 a alrededor de 10:1. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se somete a encapsulación lipídica.

10 Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende al menos una amilasa, una mezcla de proteasas que comprende quimotripsina y tripsina, al menos una lipasa, y papaína. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además papaya. La proporción de proteasas totales con respecto a lipasas totales varía de alrededor de 1:1 a alrededor de 20:1.

Descripción detallada

15 La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas para tratamiento de síntomas que se asocian con Alzheimer y trastorno bipolar. Las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente incluyen una o más enzimas digestivas, que se postulan por el presente inventor para asistir en la digestión adecuada de proteína y, de este modo, para mejorar la disfunción gastrointestinal que se asocia con los trastornos que se describen.

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos una lipasa y al menos una proteasa, y en las que la proporción de proteasas totales con respecto a lipasas totales (en unidades de la U.S.P.) varía de alrededor de 1:1 a alrededor de 20:1. En algunos casos, la proporción de proteasas totales con respecto a lipasas totales varía de alrededor de 4:1 a alrededor de 10:1. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se somete a encapsulación lipídica.

20 La composición farmacéutica para uso en la presente comprende al menos una amilasa, al menos una proteasa, y al menos una lipasa. En ciertas realizaciones, la composición puede comprender al menos una amilasa, al menos dos proteasas, y al menos una lipasa. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica incluye múltiples proteasas, incluyendo, pero sin limitación, quimotripsina y tripsina. En ciertas realizaciones, la composición puede incluir además una o más hidrolasas, papaína, bromelina, papaya, celulasas, pancreatina, sacarosas, y maltasas.

25 Las enzimas digestivas pueden derivar, de manera independiente, de fuentes animal, vegetal, microbiana, o sintética. En algunas realizaciones, las enzimas derivan de cerdo, por ejemplo: páncreas de cerdo.

Una formulación de ejemplo para el tratamiento de Alzheimer o trastorno bipolar es como sigue a continuación:

Amilasa 10.000-60.000 U.S.P.

Proteasa 10.000-70.000 U.S.P.

30 Lipasa 4.000-30.000 U.S.P.

Quimotripsina 2-5 mg

Tripsina 60-100 mg

Papaína 3.000-10.000 unidades de la U.S.P./mg

Papaya 30-60 mg.

35 Formulaciones adicionales que comprenden enzimas digestivas pueden resultar ventajosas incluyendo formulaciones en las que la proporción de proteasas totales con respecto a lipasas totales (en unidades de la U.S.P.) es de alrededor de 1:1 a alrededor de 20:1. En algunas realizaciones, la proporción de proteasas totales con respecto a lipasas totales es de alrededor de 4:1 a alrededor de 10:1. Tales formulaciones resultan útiles para tratar síntomas de Alzheimer o trastorno bipolar, así como también disautonomías (por ejemplo, disautonomía familiar, Parkinson, síndrome de Guillaine-Barre, deficiencia en L-aminoácido aromático descarboxilasa, deficiencia en tetrahidrobiopterina, síndrome de paraganglioma familiar, atrofia multisistémica, síntomas disautonómicos que se asocian con tumores tales como feocromocitoma, quemodectoma, y neuroblastoma; síncope neuralmente mediado, y SIDS) y trastornos generalizados del desarrollo tales como autismo, ADHD, ADD, y Asperger.

45 Los pacientes por debajo de 18 años de edad reciben normalmente una dosis de manera tal que la formulación entregaría al menos 5.000 unidades de la U.S.P. de proteasa y no más de 10.000 unidades de la U.S.P. de lipasa por kilogramo de peso del paciente, por día. De manera beneficiosa, la formulación entregaría al menos 5.000 unidades de la U.S.P. de lipasa por kilogramo de peso del paciente por día. Los pacientes por encima de los 18 años de edad reciben normalmente no menos de 5.000 unidades de la U.S.P. de proteasa por kilogramo de peso del paciente.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en formas de dosis para cualquier vía de administración, incluyendo oral, parenteral, IV, inhalación, y formulaciones de dosis bucales. En ciertas realizaciones, una formulación de dosis puede administrarse mediante una preparación oral incluyendo, pero sin limitación, un comprimido encapsulado, minicomprimidos, microcápsula, minicápsula, cápsula de liberación prolongada, gránulo u otra metodología. En una realización, la preparación oral se encapsula usando uno o más lípidos. De manera alternativa

la preparación oral puede encapsularse usando recubrimiento entérico o polímeros orgánicos. Una formulación puede prepararse además usando tecnología PROSOLV®, compresión directa, granulación seca, granulación húmeda, y/o una combinación de estos métodos.

- 5 El nivel de quimotripsina fecal es una medida sensible, específica de actividad proteolítica, véase, por ejemplo, US 6,660,831. Niveles normales de quimotripsina se consideran que son mayores que 8,4 U/gramo. Valores reducidos (menores que 4,2 U/gramo) sugieren rendimiento pancreático reducido (insuficiencia pancreática), hipoacididad del estómago o fibrosis quística. Valores de quimotripsina elevados sugieren tiempo de tránsito rápido, o menos probable, una gran producción de quimotripsina a partir del páncreas.
- 10 Para el ensayo de quimotripsina fecal, se recolecta una muestra de heces a partir de cada uno de los sujetos. Cada muestra de heces puede analizarse usando un análisis de espectrofotometría enzimática para determinar el nivel de quimotripsina fecal en las heces; en algunos casos, el ensayo se realiza a 30 °C, véase, por ejemplo: US 6,660,831. De manera alternativa, otros métodos, tales como método de colorimetría, uso de sustratos, uso de ensayos y/o cualquier otro método adecuado pueden usarse para medir los niveles de quimotripsina fecal. Los niveles de
- 15 quimotripsina fecal en las muestras de las personas de las cuales se sospecha que o se diagnostican en cuanto a que presentan trastornos neurológicos y de salud mental, tales como Alzheimer, trastorno bipolar, OCD, y ODD se comparan con los niveles de quimotripsina fecal en personas de las cuales no se sospecha o no se diagnostican con respecto a estos trastornos neurológicos y de salud mental para determinar si las personas evaluadas exhiben valores de quimotripsina fecal más bajos y para determinar si las personas se beneficiarían de la administración de una
- 20 composición según se describe en la presente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de enzimas digestivas para uso en el tratamiento de Alzheimer o trastorno bipolar, en la que las enzimas digestivas comprenden una amilasa, una lipasa, y una proteasa, y en la que la proporción de proteasa total con respecto a lipasa total en unidades de la U.S.P. en la composición farmacéutica varía de 1:1 a 20:1.
2. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica proporciona a un paciente que presenta Alzheimer o trastorno bipolar al menos 5.000 unidades de la U.S.P. de proteasa y no más de 10.000 unidades de la U.S.P. de lipasa por kilogramo de peso del paciente.
- 10 3. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la composición farmacéutica comprende amilasa en una cantidad de 10.000 a 60.000 unidades de la U.S.P.
4. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que las enzimas digestivas se proporcionan como pancreatina.
- 15 5. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que las enzimas digestivas derivan a partir de una fuente que se selecciona a partir del grupo que consiste de enzimas animales, enzimas vegetales, enzimas sintéticas, y una combinación de estas.
- 20 6. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la composición farmacéutica se fabrica usando una tecnología que se selecciona a partir del grupo que consiste de recubrimiento entérico, encapsulación lipídica, compresión directa, granulación seca, granulación húmeda, y una combinación de estas.
7. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la composición farmacéutica es una formulación de dosis oral que se selecciona a partir del grupo que consiste de: una pastilla, un comprimido, una cápsula, una microcápsula, una minicápsula, una cápsula de liberación prolongada, un minicomprimido, un gránulo, y una combinación de estas.
- 25 8. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que un paciente que presenta trastorno bipolar exhibe una fase maníaca de trastorno bipolar o una fase depresiva de trastorno bipolar.
9. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que un paciente que presenta enfermedad de Alzheimer exhibe un síntoma que se selecciona a partir del grupo que consiste de pérdida de memoria, deterioro del lenguaje, capacidad deteriorada para manejar mentalmente información visual, falta de juicio, confusión, agitación, cambios de estado de ánimo, y una combinación de estos.
- 30 10. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que un síntoma de la fase maníaca de trastorno bipolar se selecciona a partir del grupo que consiste de euforia, optimismo extremo, autoestima elevada, falta de juicio, habla rápida, pensamientos asiduos, comportamiento agresivo, agitación, actividad física aumentada, comportamiento riesgoso, gastos excesivos, impulso aumentado para lograr o alcanzar objetivos, impulso sexual aumentado, necesidad de sueño reducida, tendencia a distraerse rápidamente, incapacidad de concentración, y abuso de drogas, y una combinación de estos; o
- 35 en la que un síntoma de la fase depresiva de trastorno bipolar se selecciona a partir del grupo que consiste de tristeza, desesperanza, pensamientos o comportamiento suicidas, ansiedad, culpa, problemas de sueño, problemas de apetito, fatiga, pérdida de interés en las actividades cotidianas, problemas de concentración, irritabilidad, dolor crónico sin una causa conocida, y una combinación de estos.
- 40 11. Un método in vitro para diagnóstico de un paciente en cuanto a si presenta enfermedad de Alzheimer o un trastorno bipolar que comprende:
- obtener una muestra fecal del paciente;
- determinar un nivel de quimotripsina presente en la muestra fecal, y
- 45 diagnosticar al paciente en cuanto a si presenta enfermedad de Alzheimer o un trastorno bipolar si el nivel de quimotripsina fecal que se determinó es de 8,4 U/gramo o menos y en el caso de enfermedad de Alzheimer, si el paciente exhibe al menos un síntoma asociado con enfermedad de Alzheimer o en el caso de trastorno bipolar, si el paciente exhibe al menos un síntoma asociado con trastorno bipolar, preferiblemente, en el que el nivel de quimotripsina fecal es de 8,4 a 4,2 U/gramo.
- 50 12. El método de la reivindicación 11, en el que el nivel de quimotripsina fecal presente en la muestra fecal se determina usando un método de espectrofotometría enzimática.
13. El método de la reivindicación 11, en el que el método diagnostica a un paciente en cuanto a si es probable que se beneficie de la administración de una composición farmacéutica que comprende una o más enzimas digestivas.

14. La composición farmacéutica de uso de acuerdo con la reivindicación 1, para tratamiento de un paciente que se diagnostica con enfermedad de Alzheimer o u trastorno bipolar que tiene un nivel de quimotripsina fecal de 8,4 U/gramo o menos.